

REC'D 1 0 NOV 2004

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

EP/04/8577

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale N° MI2003 A 001640 del 08.08.2003

ST AVAILABLE COP

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

1 2 AGO. 2004

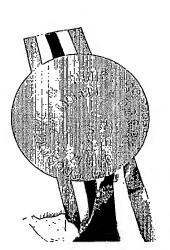
Roma, li



SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL FUNZIONARIO

Ing. Drearto



MININGERIE III (III) DEPOSITO RESERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO SENTATARI DEI RIGIESPETI PERSON LULIA. INFORMATIONE LIBRITATI DEI RIGIESPETI PERSON LULIA. SETTATARI DEI RIGIESPETI PERSON LULIA. SETTATARI DEI RIGIESPETI PERSON LULIA. SETTATARI DEI RIGIESPETI PERSON LULIA. BAPPERSTATARI DEI RIGIESPETI PERSON LULIA. SETTATARI DEI RIGIESPETI PERSON		O DELLE ATTIV O BREVETTI E MA	/ITÀ PRODUTTIVE			MODU	
Milano Deliminations Milano				SITO RISERVE, AN	TICIPATA ACCESSIBILITA	À AL PUBBLICO	0.5
Milano Deliminations Milano	BICHIEDENTE (I)						E S
PRODUCTION THE RECEIVE FRESSE PLANS REPRESENTANTE DEL REGISSERIE FRESSE PLANS REPRESENTANTE DEL REGISSERIE FRESSE PLANS BAPPRESENTANTE DEL REGISSERIE FRESSE PLANS BEARCHETÉ BRACCO Minoja s.r.l. cod Scole Concorne morn Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. COMBRIGHE ELETTRO desgénature Via L. Sun L. Sun L. Milano Copperence nome Copperence n	1) Denominazione		3.p.A.				A WOUND IN
RESPERSANTE DE ROUGESTATTE PERSON LULAM. COUNTING SONS DE SIGNACIONES DE SIGNACI	Residenza	Milano				codice L	1 1 2 4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
REPPRESENTANTE BELLEGATION PRODUCTION OF THE STANDAY AND CONTINUES BELLEGATION OF THE STANDAY BENEFICED ABULTATO DI RECORDITA OF THE STANDAY AND CONTINUES DE MICHIGARDO PROPERTO PRODUCTION OF THE STANDAY AND CONTINUES DE MICHIGARDO PROPERTO PRODUCTION OF THE STANDAY AND CONTINUES DE MICHIGARDO PROPERTO PRODUCTION OF THE STANDAY AND CONTINUES DE MICHIGARDO PROPERTO PRODUCTION OF THE STANDAY AND CONTINUES DE MICHIGARDO PROPERTO PROPE	2) Denominazione	L	*···				
Cognome nome Bianchetti Sauseppe ed altri denombarize study of apportmenance Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. (Ross) III ALLI Green Milano cap (20123 (prev) MI BOSSIDIO RIETTRO desdinataria via Lasse progreta (sez/d/sc) LLL Green Milano Cappolla (sez/d/sc) LLL Green Milano Cognome nome SE STANZA DATA LL/ L/ LL PPROTOCOLIO LLLL PP PROTOCOLIO LLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLL	Residenza	L				l codice	
Cognome nome Bianchetti Sauseppe ed altri denombarize study of apportmenance Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. (Ross) III ALLI Green Milano cap (20123 (prev) MI BOSSIDIO RIETTRO desdinataria via Lasse progreta (sez/d/sc) LLL Green Milano Cappolla (sez/d/sc) LLL Green Milano Cognome nome SE STANZA DATA LL/ L/ LL PPROTOCOLIO LLLL PP PROTOCOLIO LLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLLL PP PROTOCOLIO LLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLL	RAPPRESENTANTE I	NEL RICHIERENTE PRESS	80 FILER M.				
### Bianchetti Bracco Minojas.r.l. Bianchetti Bracco Minojas.r.l.		Bianchett	ti Giuseppe e	d altri	1 0	rod fierale 1 1 1	
SECURIO ABUNITATO DI RECCOLTA COLTURE DI RICORDINATISSI, denominazione in Italiano 29 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	•	o di appartenenza	Bianchetti !	Bracco Min			
BREMENUE ELETTIVE destinatants Vis	Rossi		1	a 1 1 8 città	Milano		10 20122 (prov.) MI
VIS LESS PROPOSAL (SEZ/SIZE) LILL STANIZA DATA LILL CITIS LESS PROPOSAL (SEZ/SIZE) LILL SPANIZA DATA LILL COMPANIZATION AS ESTANIZA DATA LILL COMPANIZATION AS ESTANIZATION AS ESTANIZA DATA LILL COMPANIZATION AS ESTANIZATION AS ESTANIZATIO		O destinatario					
TITIOLO Classe proposta (sez/d/sct) THERPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBULCE: SINDER SE STANZA DATA SE STANZA D			1	n l i i l cità		c:	en Lilli (prov) Li
### PROTOCOLID No PROTOCOLID							4 4 4 7 1
INTERPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI L'AND L'ASSAIMO Opponer nome		gel bioade		g-4/p	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		
INVERTIRE BESIGNATION COgnome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome Cognome Cognome							
INVERTIRE BESIGNATION COgnome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome Cognome Cognome							
INVERTIRE BESIGNATION COgnome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome Cognome Cognome							
INVERTIRE BESIGNATION COgnome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome Cognome nome Cognome nome Cognome Cognome Cognome Cognome	ITICIPATA ACCESSIBI	LITÀ AL PUBBLICO:	SI LI NO LA		SE ISTANZA: DATA LL/	/N° :	PROTOCOLLO LILILI
PRIDATIA nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposito SR Data Nº Protocollo SR 1) 2) 2. CEETRO ABILITATO DI RACCULTA COLTURE DI MIGROBARIISMI, denominazione CEETRO ABILITATO DI RACCULTA COLTURE DI MIGROBARIISMI, denominazione AMBOTAZIONE ALLEGATA N. S. S. S. 1) MES DEUBISITAZIONE ALLEGATA N. S. S. S. 2) MES DEUBISITAZIONE ALLEGATA N. S. S. S. 1) MES DEUBISITAZIONE ALLEGATA N. S. S. S. MES DEUBISITAZIONE ALLEGATA N. S. S. S. S. S. DEUBISITAZIONE ALLEGATA N. S. S. S. S. S. DEUBISITAZIONE ALLEGATA N. S. S. S. S. DEUBISITAZIONE ALLEGATA N. S. S. S. S. DEUBISITAZIONE ALLEGATA N. S. S	INVENTORI DESIGNA	Massimo ^{cog}	nome nome	1 1		cognome nome	
PRIDITITA nazione e organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposito S/R Data N° Protocollo 1) 2) CENTRO DISTACCIUTA COLTURE DI MICROBRABISMI, denominazione AMMOTAZIONE ALLEBATA N. D. N.	1)						· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di depositio SR Data N° Protocollo SR Discontinui III III III III III III III III III I				4) L_	<u> </u>		
CENTRO ABILITATO DI RACCULTA COLTURE DI BICGORGANISMI, donominazione AMMOTAZIONI SPECIALI DIGUMENTAZIONI SPECIALI AMMOTAZIONI SPECIALI AMMOTAZIONI SPECIALI DIGUMENTAZIONI SPECIALI AMMOTAZIONI SPECIALI AMMOTAZIONI SPECIALI DIGUMENTO RISERVE IN Protoccilo IN Protoccil	PRIORITÀ					egato	
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICHORGANISMI, donominazione ACHOTAZIONI SPECIALI DIGUISITITAZIONI SPECIALI DIGUISITITAZIONI SPECIALI DIGUISITITAZIONI SPECIALI DIGUISITITAZIONI PRESENTE IL PROPO IN pag. 09 designazione principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DIGUISITITAZIONI RISERVE IN Prolocolio IN Prolo	nazione o organ	nizzazione	tipo di priorità i		•	5/n	Nº Protocollo
AMORTAZIONI SPECIALI ALLERATA N. es. DOMINITAZIONE ALLERATA N. es. DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DOLLI TREDY n. pag. 09 riassunto con	1)						التنتينا/لتا/ا
AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO DUEMILATRE AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO DUEMILATRE AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO DUEMILATRE AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO DUEMILATRE ANOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE	2)		L		لتتنا التا التا		<u> </u>
AMERICAZIONI SPECIALI 10,33 ENDOTO 10,33 ENDOT	CENTRO ABILITATO	DI RACCOLTA COLTURE	DI MICRORGANISMI, denomina	zione L		MARCADA BOLLO	
DOLIMENTO RISERVE No. 1)						PINE ICOO	
n. e.c. 1)	OCUMENTAZIONE ALL'	EGATA			10,33 1500	VOIE -	OGLIMENTO RISERVE
disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) bettera d'incarico, procura ediscimento procura generale co. 3)		_ 00.					N° Protocollo
lettera d'incarico, precura e diodimento procura generale designazione inventore designazione designazione inventore designazione inventore designazione designazione inventore designazione designazio	oc. 1) L	00	riassunto con disegno principa	le, descrizione e rivendic	azioni (obbligatorio 1 esemplar	(e) €0.15 L.300	!/ /
designazione inventore oc. 5) PRIS documenti di priorità con traduzione in Italiano oc. 6) PRIS documenti di priorità con traduzione in Italiano oc. 6) PRIS autorizzazione o alto di cessione oc. 7) Oc.	oc. 2)	v n. tav. LT	disegno (obbligatorio se citato	in descrizione, 1 esempl	are)		///
doc. 5)	oc. 3) L RIS		lettera d'incarico, procura o rif	erimento procura-general		ليا/لي	/ /
autorizzazione o alto di cessione	, — —		designazione inventore				السسسا السا ال
Centottantotto/51# attestati di versamento, totale Euro DEPPILATO IL 08 08 08 2003 FIRMA DEL(I) BICHIEDENTE(I) Banfi Paolo DEPPILATO IL 08 08 08 2003 FIRMA DEL(I) BICHIEDENTE(I) Banfi Paolo EL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO CERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZOOSA OOI 600 Reg. A. anno DUEMILATRE (I) richiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda correlatati I. O TTO ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE	oc. 5) 🕍 🔣		documenti di priorità con tradi	zione in italiano		confronta sin	gole priorità
Centottantotto/51# attestati di versamento, totale Euro DEPILATO IL 08/08/2003 FIRMA DEL(I) BICHIEDENTE(I) DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO CERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZOOSA OO1640 Reg. A. anno DUEMILATRE (i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda correlatati in presente del brevetto soprariportato.	oc. 6) LP RIS	o	autorizzazione o atto di cessio	ne			السبينا الباال
attestati di versamento, totale Euro DEMPILATO IL 08/08/2003 FIRMA DEL(I) BICHIEDENTE(I) BANTINUA SI/NO EL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO ERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZOO 3A 001640 Reg. A anno DUEMILATRE Il inichiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredatati in 100 fogli aggiuntivi per la concessione dei brevetto soprariportato. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE	.0					<u></u>	
PEPPLATO IL US / US / 2003 FIRMA DEL(I) BICHIEDENTE(I) Banti Paol	•	o, totale Euro	entottantotto	5/51#			obbligator
EL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MIL'ANO CODICE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIL'ANO REBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIL'ANO CODICE DI DIEMILIATRE I GIORDO MILIATRE I	.08	3, 08, 2003	FIRMA DELCO DICH	IENENTEM Be	infi Paolo		
AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO CODICE SERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZODI A OCI 640 Reg. A. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE	<u> </u>	40	i inner vertij dien		BUB.		
AMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO CODICE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO MILANO REBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO MILANO CODICE DI CONTRO D			SI SI				
ERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZOO 3A OO 1 640 anno DUEMILATRE Incomo DUEMILATR	· PRESENTE ATTÓ S	A KICHIEJE CUPIA AUTE	MINGA SI/MU LLLI .				
ERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MIZOO 3A OO 1 640 anno DUEMILATRE DIEMILATRE DIEMILAT	L I HEOLUIL RIIO C		BATT I A N	10			1 5
anno DUEMILIATRE Gigmo NVIII OTTO del mese di AGOSTO del mese di A	LE THEOLUTE RITO U	IO IND. ART. E AGR. DI	MILANO MILLIAN	10			codice 🗗
i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredatati in fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			AANDA LMIZOOSA	001640	Reg. A.		100000
i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredatati in fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE	AMERA DI COMMERC Erbale di Deposito			CALL THE	QTTO	del mes	IAGOSTO
ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE	AMERA DI COMMERC ERBALE DI DEPOSITO			i giomo Litturia	**************************************		
4. 产品 10. 电影 10	AMERA DI COMMERC ERBALE DI DEPOSITO Tanno L DUE	MILATRE	enlato a me sottoscritto la prese	- A - S - S - S - S - S - S - S - S - S	egi n. 99 fogli agol		
	AMERA DI COMMERC ERBALE DI DEPOSITO ranno DUE (i) richiedente(i) soprali	MILATRE indicato(i) ha(hanno) pres		- A - S - S - S - S - S - S - S - S - S	edi n. Pogli aggi		
1 * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	AMERA DI COMMERC ERBALE DI DEPOSITO ranno DUE (i) richiedente(i) soprali	MILATRE indicato(i) ha(hanno) pres		- A - S - S - S - S - S - S - S - S - S	din S logli aggi		

NUMERO BREVETTO		DATA DI DEPOSITO Q8 P	18 1 <u>2003</u> احتالاتيا
n mmu Base per gel bioadesivi L L			
L. RIASSUNTO			
Si descrivono composizioni in particolare alla mucosa vagina principi attivi, comprende idrossietilcellulosa.	le, per l'app	licazione di i	lle mucose, in ngredienti e/o gelificante
		10,33	MARCATE DISCONDING TO THE PARTY OF THE PARTY
M. DISEGNO		Par Dir W. San	WRENCOO!
·			

Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:)93 M

"BASE PER GEL BIOADESIVI"

MIPHARM S.p.A. a nome

con sede in: Milano

M/mc

MI 2003 AOO 1 6 4 O

La presente invenzione ha per oggetto composizioni in forma di gel bioadesivo alle mucose, in particolare alla mucosa vaginale, per l'applicazione di ingredienti e/o principi attivi.

La bioadesività è una proprietà di taluni idrogeli di aderire a tessuti biologici, in particolare a epiteli rivestiti di muco quali le mucose gastrica, buccale, vaginale o rettale.

Tale proprietà è stata sfruttata per lo sviluppo di sistemi di somministrazione di farmaci o "drug delivery", soprattutto allo scopo di incrementare il tempo di residenza e di contatto di farmaci in corrispondenza di determinati siti o distretti di interesse terapeutico, con effetti sistemici (incrementando pertanto l'assorbimento transmucosale) o locali.

I polimeri capaci di formare idrogel e di impartire carattere di bio- e/o muco-adesività più comunemente usati sono i polimeri dell'acido acrilico o metacrilico eventualmente reticolati e il chitosano o i suoi derivati.

In particolare per farmaci di impiego ginecologico, un gel bioadesivo capace di assicurare un prolungato contatto dell'ingrediente attivo con la mucosa vaginale e un rilascio graduale nel tempo dello stesso fornisce una soluzione terapeutica ideale dal punto di vista dell'efficacia e della "compliance" da parte delle pazienti.

Gel vaginali bioadesivi sono così stati descritti ad esempio in

US6159491, US2002012674, US2003091642, WO 200047144, WO 200203896, WO 200143720 e WO 9610989. In tutti questi casi, viene utilizzato un polimero dell'acido acrilico (Carbomer o polycarbophil) come agente viscosizzante e bioadesivo.

WO 200015192 descrive invece formulazioni mucoadesive dove viene utilizzato chitosano in luogo del polimero dell'acido acrilico.

Resta comunque ancora sostanzialmente irrisolto il problema di disporre di una formulazione bioadesiva che presenti i seguenti vantaggi e proprietà:

- rilascio del farmaco per tempi fino a 24 ore circa;
- assenza di agenti gelificanti/bioadesivi caratterizzati dalla presenza di gruppi acidi e pertanto sensibili alla forza ionica del mezzo e che richiedono talvolta una neutralizzazione con basi;
- possibilità di veicolazione di farmaci dotati di diverse proprietà chimico-fisiche, in particolare sia di farmaci idrosolubili sia di farmaci lipofili sostanzialmente insolubili in acqua;
- riduzione dei tempi e dei costi della terapia.

Si è ora trovato che gli obiettivi sopra esposti possono essere raggiunti da formulazioni in gel bioadesivo alle mucose, in particolare alla mucosa vaginale, comprendenti come unico polimero bioadesivo la idrossietile el lulosa. Tale eccipiente gelificante, oltre a non presentare gruppi acidi e a non essere pertanto dipendente dalla forza ionica del mezzo, dispone anche di un effetto matrice che permette una cessione particolarmente lenta e graduale dell'ingrediente attivo, fino ad un massimo di 24 ore.

La presente invenzione ha pertanto per oggetto composizioni in forma

di gel acquoso per la somministrazione intravaginale di ingredienti attivi, comprendenti idrossietile ellulosa come unico agente gelificante e bioadesivizzante.

Le composizioni dell'invenzione potranno inoltre contenere glicerolo, etere monoetilico del dietilenglicole, tensioattivi, conservanti, acidificanti e altri eccipienti di comune impiego per la forma di somministrazione considerata.

Preferibilmente, le composizioni dell'invenzione conterranno dall'1 al 5% in peso di idrossietilcellulosa, dal 25 al 90% in peso di acqua, dal 5 al 25% in peso di glicerolo, dal 5 al 50% in peso di etere monoetilico del dietilenglicole, da 0,01 al 10% in peso di tensioattivi, dallo 0,05 all'1% in peso di conservanti e dallo 0,01 all'1% in peso di acidificanti.

La percentuale dell'ingrediente attivo dipenderà ovviamente dalle caratteristiche del farmaco prescelto e potrà comunque variare entro ampi limiti, ad esempio dallo 0,01 al 10% in peso.

I principi attivi che possono essere vantaggiosamente formulati in accordo con la presente invenzione comprendono ad esempio antimicotici, antisettici ed antimicrobici, antibiotici, analgesici, anestetici locali, antistaminici, antinfiammatori, contraccettivi, ormoni, o loro associazioni.

Esempi di tali ingredienti attivi comprendono in particolare econazolo, miconazolo, fluconazolo, ciclopiroxolamina, nifuratel, nistatina, clorexidina, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, benzidamina, benzalconio cloruro o altri antisettici di tipo ammonico quaternario, nonoxynol-9 ed ogni altro ingrediente attivo di interesse per applicazioni ginecologiche.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

ESEMPIO 1

Composizione	percentuale
Acqua purificata	81,9%
Glicerolo	12,9%
Clorexidina digluconato soluzione al 20% p/v	2,7%
Idrossietilcellulosa (Natrosol 250 HX)	2,5%
ESEMPIO 2 - Ibuprofen gel vaginale	
Composizione	percentuale
Ibuprofen	0,100%
Benzalconio cloruro	0,150%
Poliossietilen-20-monocetiletere (Brij 58)	0,500%
Idrossietilcellulosa (Natrosol 250 HX)	2,500%
Estere monoetilico del dietilenglicole (Transcutol P)	10,000%
Acqua purificata	86,750 (11)
ESEMPIO 3 - Econazolo nitrato gel vaginale	ш 8 E 1999
Composizione	percentuale
Econazolo nitrato	1,000%
Benzalconio cloruro	0,150%
Idrossietilcellulosa (Natrosol 250 HX)	2,509%
Polisorbato 80 (Tween 80)	4,000 20 10.53 Euro
Glicerolo	10,000%
Estere monoetilico del dietilenglicole (Transcutol P)	40,000%
Acqua purificata	42,350%

ESEMPIO 4 – Studio di bioadesione su gel vaginali

Le misure di bioadesione in vitro sono state effettuate utilizzando un

dinamometro della ditta Lloyd opportunamente modificato. Il substrato di misura (mucosa gastrica di coniglio o polipropilene) è stato fissato, per mezzo di un adesivo, al supporto superiore, a sua volta collegato alla traversa mobile, e 200 mg della formulazione in esame sono stati posti sul supporto inferiore in modo da ricoprire uniformemente la superficie. Dopo aver realizzato un intimo contatto tra formulazione e substrato (30 s), la traversa è stata sollevata a velocità definite e costanti fino ad ottenere il distacco tra le due superfici.

Per le misurazioni è stata impiegata una cella di carico da 20 N [J.Y. Chang, Y-K. Oh, H.S. Kong, E.J. Kim et al., J. Control. Release 82 (2002) 39-50; S. Skulason, T. Kristmundsdottir, W.P. Holbrook, Bio-Gels Pharmaceuticals].

Per ogni campione sono state effettuate 5 misure e i parametri presi in considerazione sono stati il carico massimo alla rottura (ML) e il lavoro di adesione (W).

Sono di seguito riportate le condizioni operative applicate nello studio.

	polipropilene				
	Superficie di contatto mucosa gastrica di coniglio/				
	Tempo di contatto substrato-gel 30 s				
	Cella di carico	20 N			
Condizioni del test	Velocità traversa	0,1mm/s			
	Equipaggiato con morsetti per prove di adesione				
Apparecchiatura	Tensiometro Lloyd LRX				

RISULTATI

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella 1.

FORMULAZIONE	Mucosa gastrica coniglio		Polipropilene		
	ML (N)	W (Nmm)	ML (N)	W (Nmm)	
ESEMPIO 1	$0,088 \pm 0,017$	$0,095 \pm 0,030$	0,101 ± 0,019	0,099 ± 0,014	

ESEMPIO 5 – Test di diffusione di clorexidina digluconato a pH 4.0

Mezzo di diffusione: tampone lattato a pH 4.0

Volume di diffusione: 50 mL

Temperatura: 37 ± 0.5 °C

Velocità di agitazione: 50 rpm

Quantità di campione: 1,5 g

Superficie di rilascio: 4,5 cm²

Membrana di rilascio: cellulosa acetato 0,45 μm

Il test di rilascio della clorexidina digluconato dal gel è stato realizzato impiegando celle di diffusione, con membrane di cellulosa acetato di 4,5 cm² di superficie. La quantità di gel applicata è stata di 1,5 g. A tempi determinati, un sistema automatizzato ha permesso il prelievo di aliquote prefissate di campione con immediata lettura spettrofotometrica UV a 254 nm.

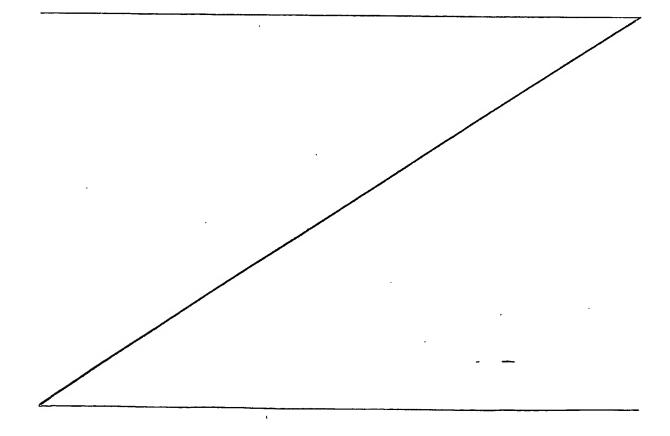
Nella Figura 1 è riportato il profilo di diffusione della clorexidina come media di 8 campioni \pm la deviazione standard.

Nella Figura 2 è riportato il profilo di diffusione della clorexidina da 8 campioni.

Nella tabella 2 sono riportati i dati di percento rilasciato relativi agli 8 campioni.

Tabella 2

tempi e	camp. 1 c	amp. 2 c	amp. 3 c	camp. 4 c	amp. 5 c	amp. 6 c	amp. 7	camp. 8	media sd
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 0
10	12,89	8,532	11,94	10,37	11,54	4,473	12,28	9,514	10,19 2,74
20	20,05	19,09	19,92	19,39	18,9	17,3	20,35	18,51	19,19 0,98
30	25,29	23,73	26,29	24,53	23,49	22,86	25,73	24,65	24,57 1,17
40	29,94	28,16	31,35	29,54	27,11	27,24	29,5	27,47	28,79 1,53
60	37,63	33,33	39,02	38,09	34,48	35,99	37,73	35,43	36,46 1,97
90	48,43	45,46	51,11	50,36	42,11	40,69	45,84	43,93	45,99 3,76
120	57,25	53,77	59,81	60,04	49,54	51,69	53,37	51,09	54,57 4,01
150	64,1	60,13	65,16	64,99	56,34	60,75	62,1	60,35	61,74 2,99
180	69,83	65,88	70,99	72,06	59,42	64,05	65,88	63,19	66,41 4,31
210	75,2	72,57	76,17	79,41	66,23	70,77	71,62	69,9	72,73 4,10
240	78,71	74,61	79,33	82,52	69,9	73,52	74,98	73,03	75,83 4,07
270	81,79	78,38	81,54	84,88	72,61	77,04	77,86	74,84	78,62 3,99
300	84,36	81,24	83,65	87,96	76,38	79,6	80,6	79,33	81,64 3,58



RIVENDICAZIONI

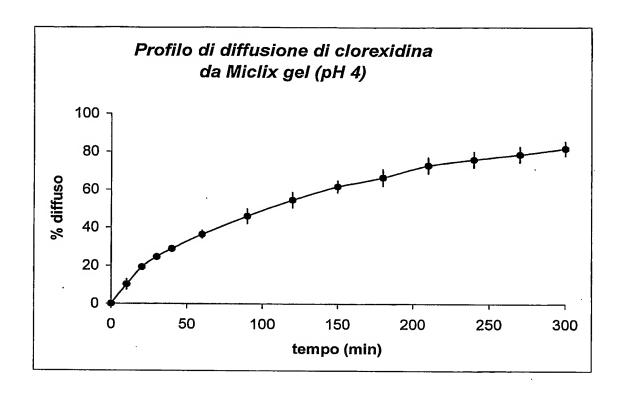
- 1. Composizioni in forma di gel acquoso bioadesivo, ingredienti comprendenti somministrazione e/o principi attivi, di idrossietilcellulosa come unico agente gelificante e bioadesivizzante.
- 2. Composizioni in forma di gel acquoso secondo la rivendicazione 1 per la somministrazione intravaginale di ingredienti e/o principi attivi.
- 3. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 o 2 contenenti inoltre glicerolo, etere monoetilico del dietilenglicole, tensioattivi, conservanti, acidificanti.
- 4. Composizioni secondo la rivendicazione 3 contenenti dall'1 al 5% in peso di idrossietilcellulosa, dal 25 al 90% in peso di acqua, dal 5 al 25% in peso di glicerolo, dal 5 al 50% in peso di etere monoetilico del dietilenglicole, dallo 0,01 al 10% in peso di tensioattivi, dallo 0,05 all'1% in peso di conservanti e dallo 0,01 all'1% in peso di acidificanti.
- 5. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da la acceptanti da la accep
- 6. Composizioni secondo la rivendicazione 5 in cui l'ingrediente stravo è scelto fra econazolo, miconazolo, fluconazolo, ciclopiroxolamina, nativatel, nistatina, clorexidina, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, benzidamina, benzalconie cloruro o altri antisettici di tipo ammonico quaternario, nonoxynol-9.

10,33 Euro

Milano, 8 agosto 2003

Il Mandatario (Banfi Paolo) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. -

FIGURA 1

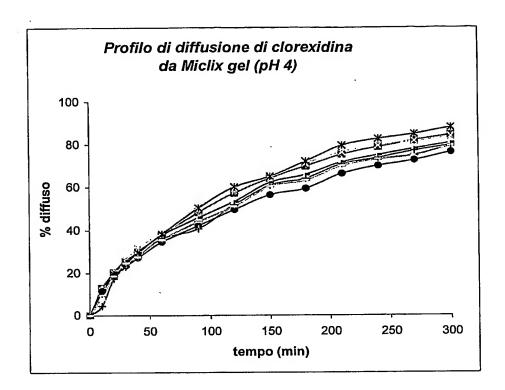


MI 2003 A 0 0 1 6 4 0

Il Mandatario (Banfi Paolo) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



FIGURA 2



MI 2003 AO O 1 6 4 0

Il Mandatario (Banfi Paolo) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. SCO NO. ART

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
□ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
□ FADED TEXT OR DRAWING
□ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
□ SKEWED/SLANTED IMAGES
□ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
□ GRAY SCALE DOCUMENTS
□ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
□ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.